

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.И. Борисов

Онкологический клинический диспансер, Москва

TODAY'S PROGRESS IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER

V.I. Borisov

Oncological Clinical Dispensary

The introduction of novel anticancer drugs, such as xeloda, navelbin, taxanes, gemzar, eloxatin, herceptin, aromarase inhibitors into oncological care could achieve an objective effect in 70-90% of patient with a median survival of as long as 25.8 months; of them 15% live 5 year or longer. Combinations including anthracyclines, 5-fluorouracil, cyclophosphanum, and taxanes remain the most effective schemes for the treatment of metastatic breast cancer. There is evidence that taxanes used in combination with anthracyclines as the first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (with multiple visceral metastases) are highly effective. Resistance to the therapy and primary breast cancer resistance greatly diminish further treatments; at the same time frequency of therapeutic effect is not greater than 30-50% and survival lasts 3 months. Investigators are currently attempting to develop immune therapy, genetic, and biotherapy for breast cancer.

В последние годы достигнут несомненный прогресс в лечении диссеминированного рака молочной железы (РМЖ). Это касается не только непосредственного лечебного эффекта, но и увеличения продолжительности жизни больных, а также улучшения ее качества.

Внедрение в онкологическую практику новых противоопухолевых препаратов — таких, как кселода, навельбин, таксаны, гемзар, элоксатин, герцептин, ингибиторы ароматазы, позволило добиться объективного эффекта у 70—90% больных с медианой выживаемости до 25,8 мес; из них более 15% живут 5 лет и дольше [2, 3, 6, 19].

До сих пор наиболее эффективными схемами для лечения метастазов РМЖ остаются комбинации препаратов с включением антрациклинов, 5-фторурацила, циклофосфана и таксанов. Данные об общей эффективности, медиане до прогрессирования заболевания и общей выживаемости представлены в табл. 1.

Таким образом, применение полихимиотерапии с включением таксола, антрациклинов в 1-й линии химиотерапии метастатического РМЖ позволяет добиться непосредственного лечебного эффекта у 40—63% больных. При использовании антрациклинов и циклофосфана лечебный эффект достигается у 34—54% женщин. Медиана времени до прогрессирования при включении в схему лечения таксанов колеблется в пределах 5,9—9,0 мес, а при назначении антрациклинов и циклофосфана — 6,0—7,4 мес.

Е. Вриа и соавт. [14] проанализировали данные 7 рандомизированных исследований по оценке эффективности и токсичности таксанов в комбинации с антрациклиновыми антибиотиками (адриамицин, эпирубицин) в 1-й линии химиотерапии метастатического РМЖ у 2806 больных. При этом результаты в группе леченных таксанами по сравнению с больными, получавшими ант-

рациклины и циклофосфан, оказались лучше: по непосредственному эффекту — статистически значимое преимущество, по времени до прогрессирования заболевания — пограничное. Общая выживаемость имела тенденцию к улучшению у больных, получавших антрациклинтаксановые схемы химиотерапии [14]. Следует подчеркнуть, что схемы с включением таксанов и антрациклинов, оказались весьма удачными при метастазах РМЖ в печень. Так, по данным Y. Mackey и соавт. [27], непосредственный лечебный эффект был достигнут у 51% больных. При анализе токсичности оказалось, что комбинация с таксанами чаще вызывает нейтропению (особенно фебрильную) и нейротоксичность; кардиотоксичность также чаще (статистически незначимо) наблюдалась в этой группе.

Результаты многочисленных исследований демонстрируют высокую лечебную эффективность таксанантрациклиновых комбинаций в 1-й линии химиотерапии метастатического РМЖ; их следует назначать пациенткам с множественными висцеральными метастазами, т.е. при плохом прогнозе. Развитие резистентности к лекарственной терапии или первичная резистентность РМЖ в значительной степени снижают эффективность последующего лечения, и частота лечебного эффекта не превышает 30—50% с длительностью ремиссии до 3 мес.

Нами изучена эффективность таксола во 2-й линии химиотерапии метастатического РМЖ [1]. У 110 больных, которым на 1-м этапе проводили химиогормонотерапию различными цитостатиками, в том числе антрациклинами. В табл. 2 представлены результаты лечения в зависимости от предшествующей терапии.

Длительность ремиссий колебалась от 4,7 мес (при использовании таксола в виде монотерапии) до 9,5 мес (таксол + гемзар).

Таким образом, применение таксола в комбинации с антрациклинами и гемзаром во 2-й ли-

Таблица 1. Эффективность химиотерапии при метастатическом РМЖ

Источник	Схема лечения и дозы, мг/м ²	Число больных	Общий лечебный эффект, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Медиана общей выживаемости, мес
[26]	E60+P175 (инфузия – 3 ч) E60+C600	204	46	9,0	16,8
		197	40	7,4	20,3
[10]	A60+P175 (инфузия – 3 ч) A60+C600	138	58	5,9	—
		137	54	6,0	—
[15]	E75+P200 (инфузия – 3 ч) E75+C600	705	40	6,5	13,7
			37	6,8	13,8
[12]	E75+D75 FU500+E75+C500	65	63	7,8	—
		67	34	5,9	—
[33]	A50+D75 A60+C600	215	59*	8,7*	22,5
		214	47	7,4	21,7
[34]	D75+A50+C500 FU500+A50+C500	242	55*	8	21
		242	44	7,1	22

Примечание. * – $p < 0,05$; E – эпирубин, P – таксол, A – доксорубин, D – таксотер, C – циклофосфан, FU – фторурацил.

нии химиотерапии позволяет добиться лечебного эффекта у 45,4–69,3% больных с медианой длительности ремиссий 6,1–9,5 мес.

Одним из активных препаратов при РМЖ является гемцитабин, который относится к группе антиметаболитов. Он представляет собой нуклеотид 2'-фокси-2',2'-дифторцитидин, который нарушает синтез ДНК и РНК и приводит к апоптозу. В качестве монотерапии гемзар оказался активным в 14–24% случаев [4]. Несомненный клинический интерес представляют исследования по изучению эффективности комбинаций с включением таксола, эпирубина и гемзара. Комбинация гемзара, доксорубина или эпирубина активна у

33–55% больных. При использовании режимов гемзара с антрациклиновыми антибиотиками частота нейтропении была до 67%, тромбоцитопении – до 20% [41]. Схема с включением таксола и гемзара оказалась эффективной у 39,3–69% больных [31], с включением гемзара и таксотера – у 53–79% [21]. Заслуживают внимания исследования комбинаций с включением таксола, эпирубина и гемзара (табл. 3).

Видно, что применение 3 активных цитостатиков значительно увеличивает общий объективный эффект и время до прогрессирования заболевания.

При метастазах РМЖ широко используется навельбин, особенно у больных с поражением печени.

Таблица 2. Эффективность таксола во 2-й линии химиотерапии метастатического РМЖ

Схема химиотерапии	Число больных	Предшествующая терапия				Лечебный эффект			
		CMF	CAF	АС	другие схемы	полная регрессия	частичная регрессия	стабилизация	прогрессирование
Таксол 175 мг/м ²	54	5 (9,3)	46 (85,2)	2 (3,7)	1 (1,8)	3 (5,6)	10 (18,6)	10 (37)	21 (38,8)
Таксол 175 мг/м ² доксорубин 30 мг/м ²	25	12 (48)	11 (44)	2 (8)	—	3 (12)	5 (20)	9 (36)	8 (32)
Таксол 175 мг/м ² гемзар 1 г/м ²	13	1 (7,7)	6 (46,1)	4 (30,7)	2 (15,5)	4 (30,8)	5 (38,5)	1 (7,7)	3 (23)
Таксол 175 мг/м ² фарморубин 50 мг/м ²	11	—	10 (90,9)	—	1 (9,1)	4 (36,4)	1 (9)	2 (18,2)	4 (36,4)
Таксол+ навельбин	4	1	3	—	—	2	1	1	—
Таксол+ цисплатин	3	1	2	—	—	1	1	1	—
Всего	110								

Примечание. В скобках – %.

Таблица 3. Эффективность гемцитабина при диссеминированном РМЖ

Источник	Препарат, доза на 1 м ²	Число больных	Объективный эффект, %	Полный регресс, %	Время до прогрессирования, мес
[17]	Гемзар — 1 г в 1-й и 4-й дни, эпирубицин — 90 мг в 1-й день, таксол — 175 мг в 1-й день; каждые 3 нед	36	92	31	21
[42]	Гемзар — 1 г в 1-й и 4-й дни, эпирубицин — 90 мг в 1-й день, таксол — 175 мг в 1-й день; каждые 3 нед; 5 FU — 500 мг в 1-й день, эпирубицин — 90 мг в 1-й день, циклофосфан — 500 мг в 1-й день; каждые 3 нед	114	62,3	9,6	9,1
		129	51,2	5,4	9,0

Лучшие результаты дает режим с включением навельбина и таксанов — лечебный эффект регистрируется у 64,7% больных.

В последние годы основное внимание исследователей направлено на разработку иммунотерапии, генной и биотерапии злокачественных опухолей, в том числе РМЖ. Было показано, что при РМЖ у 20—30% больных наблюдается гиперэкспрессия HER-2/neu, которые относятся к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Гиперэкспрессия HER2 у больных РМЖ приводит к быстрому развитию рецидива болезни и уменьшению времени общей выживаемости, т.е. к ухудшению отдаленных результатов лечения. Было синтезировано гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с рецептором HER-2/neu [22].

Гиперэкспрессия HER-2/neu — прямое показание к назначению трастузумаба (герцептина) у больных РМЖ. Лечебная эффективность герцептина зависит от степени экспрессии HER-2/neu;

наиболее высокая она у больных с уровнем экспрессии +++. В данной группе монотерапия трастузумабом оказалась эффективной у 15% больных, ранее получавших химиотерапию, и у 26% первичных больных [42]. В последующем при изучении различных комбинаций, включающих трастузумаб, таксаны, навельбин, гемзар, капецитабин и другие, была продемонстрирована высокая частота объективного эффекта — от 50 до 61% [35, 40]. В табл. 4 представлены обобщенные данные об эффективности трастузумаба в комбинированной терапии РМЖ.

В рандомизированном исследовании (M77001) у больных метастатическим РМЖ в 1-й группе проводилась терапия доцетакселом (100 мг/м² внутривенно 6 циклов) и трастузумабом (4 мг/кг) в 1-ю неделю, а затем — по 2 мг/кг в течение 7 дней, во 2-й группе — доцетакселом; при прогрессировании процесса больных переводили на трастузумаб (перекрестное лечение). Из 92 больных, получавших трастузумаб и таксотер, объективный эффект отмечен у 62% с общей выживаемостью 31,2 мес. Кроме

Таблица 4. Непосредственные и отдаленные результаты лечения метастатического РМЖ трастузумабом в комбинации с антрациклинами и таксолом

Схема лечения	Число больных	Общий эффект, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Продолжительность ремиссии, мес
АС + Т	143	56	7,8	26,8
АС	138	42	6,1	21,4
Р + Т	92	41	6,9	22,1
Р	96	17	3,0	18,4
АС или Р + Т	235	50	7,4	25,1
АС или Р	234	32	4,6	20,3

Примечание. АС — антрациклины, Т — трастузумаб, Р — таксол.

того, 28 пациентов живут более 3 лет и 2 — более 4 лет без рецидива болезни. В группе из 94 больных, получавших таксотер, объективный эффект зарегистрирован в 34% случаев; общая выживаемость составила 22,7 мес (разница статистически значима). Из этой группы только 14 пациентов прожили более 3 лет [5]. Таким образом, применение трастузумаба и таксотера позволяет добиться эффекта у 60% больных с длительностью жизни 31,2 мес, при этом 30,4 % из них переживают 3-летний рубеж.

В Сан-Антонио на 27-й конференции по РМЖ (2004) были представлены результаты сравнительного изучения эффективности трастузумаба в комбинации с таксотером или таксолом. В исследование были включены 460 больных. Таксол и трастузумаб получали 308 пациенток, таксотер в комбинации с трастузумабом — 128. Непосредственный лечебный эффект отмечен у 47,6% пациенток, получавших таксотер, и у 51,6% леченных таксолом. Медиана времени общей выживаемости получавших трастузумаб и таксотер составила 21,2 мес, а у больных, леченных таксолом, еще не была достигнута. Следовательно, применение таксола и трастузумаба в случае гиперэкспрессии HER-2 позволяет добиться эффекта более чем у половины больных с длительной выживаемостью [18].

Заслуживают внимания сообщения о высокой эффективности при метастазах РМЖ трастузумаба и винорельбина. Авторы использовали навельбин в дозе 30 мг/м² 1 раз в 7 дней и трастузумаб в стандартном режиме у 69 больных. Длительность курса лечения — 4 нед. Частота объективного эффекта составила 61 %, контроль заболевания зарегистрирован в 79% случаев. Медиана длительности ремиссии была 12 мес. Отсутствие рецидива в течение 1 года отмечалось у 39 % больных. Ранее

Таблица 5. *Мета-анализ рандомизированных исследований по сравнению эффективности LH-RH и LH-RH + тамоксифена*

Общая характеристика	LH-RH	LH-RH + тамоксифен
Объективный эффект, %	30	39
Медиана до прогрессирования, мес	5,4	8,7
Медиана выживаемости, годы	2,6	2,9

в пред- или послеоперационном периоде 65,2% больным проводилась терапия антрациклинами в комбинации с таксанами или другими цитостатиками, а 49,3% пациентам — также гормональная терапия. В 55,1% случаев были диагностированы метастазы в печень и в 29% — в легкие. Таким образом, комбинация навельбина и трастузумаба оказалась весьма активной у больных с многочисленными висцеральными метастазами, ранее получавших антрациклины и таксаны [39].

Переносимость данной схемы была удовлетворительной — в 17% случаев наблюдалась нейтропения III–IV степени, в 2% — фебрильная нейтропения. Астения отмечалась у 8,8%, нейропатия — у 4% пациенток. Сердечная патология проявлялась снижением левожелудочного выброса и исчезла после отмены препарата у 3 больных; и только у 1 больного была выражена дисфункция сердечной деятельности.

G. Shaller и соавт. [40] 27 больным с висцеральными метастазами РМЖ (в печень — в 46% случаев) изучали эффективность кселоды (по 1250 мг/м², 2 раза в день с 1-го по 14-й дни) и трастузумаба (4 мг/кг 1 раз в 7 дней, затем — 2 мг/кг в неделю). Курсы повторяли каждые 21 день. Ранее больным было проведено 2 линии химиотерапии, антрациклины назначали 73%, таксаны — 42% больным. Непосредственный объективный эффект зарегистрирован у 60% пациенток, из них у 20% — полная регрессия опухоли; медиана времени до про-

Таблица 6. *Эффективность антиароматазных препаратов и тамоксифена в 1-й линии химиотерапии при лечении метастазов РМЖ*

Общая характеристика	И с т о ч н и к					
	[32]		[13]		[29]	
	тамоксифен	аримидекс	тамоксифен	аримидекс	тамоксифен	аримидекс
Число больных	182	171	328	340	117	121
Гормональные рецепторы, %	88,4	88,2	45,3	43,5	100	100
Объективный эффект, %	17	21,1	32,6	32,9	27,0	34,0
Клинический контроль заболевания, %	45,6	59,1	55,5	56,1	55,0	82,0
Время до прогрессирования, мес	5,6	11,1	8,2	8,3	5,3	12,3

грессирования составила 7 мес; медиана общей выживаемости — 22,2 мес.

В настоящее время в клинической практике находит применение конъюгированный с полиэтиленгликолем липосомальный (PEG) доксорубин. Проанализированы результаты 2 проспективных исследований по сравнению эффективности и токсичности 2 доз препарата: 40 и 50 мг/м² 1 раз в мес. Установлено преимущество назначения PEG-доксорубина в дозе 50 мг/м² у ранее не леченных больных. Объективный эффект наблюдался соответственно в 17,7 и 13,3% случаев, время до прогрессирования составило 4,6 и 3,3 мес и общая выживаемость — 13,8 и 9,8 мес [38].

Представляет интерес сообщение A. Garin и соавт. [20] о комбинации пеметрекседа и карбоплатина, которая оказалась эффективной у 50% больных.

Накоплен огромный клинический опыт по использованию различных препаратов, воздействующих на гормональный статус женщин в зависимости от менструального цикла и возраста. Мета-анализ (табл. 5) многочисленных рандомизированных исследований по применению лютеинизирующего гормона-рилизинг-гормона (LH-RH) в качестве монотерапии и в комбинации с тамоксифеном у больных в перименопаузе показал преимущества одновременного применения рилизинг-гормона и тамоксифена [34].

В течение многих десятилетий единственным препаратом для лечения гормоноположительных опухолей молочных желез остается тамоксифен. В настоящее время широко и с успехом используются антиароматазные препараты, кото-

рые характеризуются меньшей токсичностью в отношении свертывающей системы крови, сердечно-сосудистой системы и других органов. В табл. 6 представлены сравнительные данные об эффективности аримидекса и тамоксифена.

Крупное исследование [30] посвящено сравнительному изучению ингибитора ароматазы фемары и тамоксифена — соответственно у 453 и 454 больных. Гормональные рецепторы были положительными в 67 и 65% случаев, объективный эффект наблюдался у 30 и у 20% больных, медиана времени до прогрессирования составила 9,4 и 6,0 мес соответственно.

Новым представителем генерации препаратов, блокирующих ароматазу, является экземестан.

Аримидекс и фемара — ингибиторы ароматазы, а экземестан (аромазин) — инактиватор ароматазы, выключающий ее из ферментативных реакций в организме и блокирующий таким образом образование эстрогенов и андрогенов [24].

P. Paridaens и соавт. представили данные рандомизированного европейского исследования по изучению эффективности экземестана и тамоксифена у больных с метастазами РМЖ в постменопаузе. В исследование были включены 382 пациентки: экземестан получали 190 из них, тамоксифен — 192. При этом висцеральные метастазы были диагностированы соответственно у 48 и 47% больных; метастазы в кости — у 35 и 36%. Полный и частичный регресс опухоли при применении экземестана зарегистрирован соответственно в 7,4 и 36,8% случаев, в группе тамоксифена — в 2,6 и 26,6%. Таким образом, лечебный эффект при использовании экземестана наблюдался у 44,2% больных, та-



28 ОКТЯБРЯ 2005 г. В РОССИИ ЗАРЕГИСТРИРОВАН НОВЫЙ АНТИЭСТРОГЕН ФАЗЛОДЕКС (ФУЛВЕСТРАНТ) — ПРЕПАРАТ, РАСШИРЯЮЩИЙ ВОЗМОЖНОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

28 октября 2005 г. в России был зарегистрирован новый препарат Фазлодекс (фулвестрант), производимый британской фармацевтической компанией «АстраЗенека». Фазлодекс показан для лечения женщин с распространенным гормоночувствительным раком молочной железы в постменопаузе после неудачи предыдущей терапии антиэстрогенами, включая тамоксифен.

По механизму действия Фазлодекс отличается от существующих в настоящее время препаратов: он полностью разрушает рецепторы эстрогенов в клетках опухоли и в отличие от тамоксифена не обладает эффектами частичного агониста.

Уникальный механизм действия Фазлодекса имеет существенное клиническое значение, которое выражается в отсутствии перекрестной терапевтической резистентности и в возможности использовать препарат на любом этапе эндокринной терапии.

Возможность применения Фазлодекса в качестве гормонотерапии метастатического рака молочной железы при прогрессировании во время или после лечения антиэстрогенами позволяет либо избежать назначения цитотоксических химиопрепаратов, либо отдалить начало их использования.

В отличие от существующих сегодня антиэстрогенов Фазлодекс применяется один раз в месяц в виде внутримышечной инъекции, что позволяет пациентам не зависеть от ежедневного приема таблеток и не сосредотачиваться на своем заболевании.

моксифена — у 29,2%. Медиана времени до прогрессирования составила соответственно 10,9 и 6,7 мес [36, 37]. Экземестан оказался эффективным не только при первичном лечении, но и у 6,6–13% больных, у которых развивалась резистентность к тамоксифену и ингибиторам ароматазы [36].

В другом исследовании [25] экземестан применяли у 241 больной в 3-й линии гормонотерапии после прогрессирования на фоне применения тамоксифена, аримидекса, фемары, аминоклотиимиды. Объективный эффект зарегистрирован у 6,6% пациенток, а с учетом длительности стабилизации более 6 мес — у 24,3%. При длительном приеме экземестана у 10% больных наблюдались боли в костях, сухость влагалища, диарея, остеопороз.

Адьювантная химиотерапия РМЖ используется не один десяток лет. Первые исследования по применению схемы CMF у больных РМЖ с поражением регионарных лимфатических узлов продемонстрировали увеличение безрецидивной и общей выживаемости. В настоящее время в мире проводится большое число рандомизированных испытаний различных схем химиотерапии с включением антрациклинов, таксанов, капецитабина, гемзара, винорельбина, трастузумаба.

В исследование CALGB 9344 были включены 3121 больная с операбельным РМЖ с вовлечением регионарных лимфатических узлов независимо от гормонального статуса. Адьювантная терапия заключалась в проведении 4 курсов АС (доксорубицин, циклофосфан). Изучали 3 дозовых режима доксорубицина: 60 мг/м², 75 мг/м² и 90 мг/м² + G-CSF. После 4 курсов АС пациенткам основной группы назначали таксол — 175 мг/м² (инфузия — 3 ч) каждые 3 нед; всего 4 курса; 2-я группа была контрольной. Медиана времени наблюдения составила 69 мес. В группе больных, получавших таксол, 5-летняя выживаемость без рецидива составила 75%, в контрольной группе — 65%. Общая выживаемость была выше у леченных таксолом — соответственно 80 и 77% [23].

В аналогичном исследовании NSABP B-28, в котором изучалась эффективность адьювантной терапии у 3059 больных с операбельным РМЖ с вовлечением регионарных лимфатических узлов независимо от гормонального статуса и менструального цикла, сравнивали классическую схему (АС — 4 курса) и АС, + таксол (4 курса). Медиана времени наблюдения составила 64 мес. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе с таксолом была 76%, в контрольной — 72%, общая выживаемость в той и другой группе — 85% [28].

На конференции в Сан-Антонио (2004) были представлены данные о неоадьювантной терапии у 2411 больных с T1–3N0M0 или T1–3N1M0. Больным на 1-м этапе проводилась химиотерапия по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м² внутривенно, циклофосфамид — 600 мг/м² внутривенно в 1-й

день); циклы — через каждые 3 нед, всего 4 цикла. После этого больные были разделены на 3 рандомизированные группы: 1-я — 764 больных, которым выполнена операция; 2-я — 767 больных, получавших таксотер каждые 3 нед; всего 4 цикла; в последующем им была произведена операция; 3-я группа — 775 женщин, которым после проведения АС выполняли операцию, а затем проводили 4 курса таксотера. Всем больным назначали тамоксифен (20 мг) в течение 5 лет. Медиана времени наблюдения составляла 68,8 мес. Полная морфологическая регрессия опухоли отмечена у 12,8% больных, получавших АС, в группе АС+таксотер — у 26,1%, т.е. в 2 раза чаще. Общая выживаемость в 3 группах была одинаковой — соответственно 81,3; 82,2 и 79,6%. Безрецидивная 5-летняя выживаемость оказалась выше у больных, леченных по схеме АС+таксотер (70,2%), а в группе АС+операция — у 67% (различия статистически незначимы). Значимые различия отмечены только при полной морфологической регрессии опухоли; при этом 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 82,6%, без морфологической регрессии — 66,4%, а общая выживаемость — соответственно 92,4 и 79,1% [9]. Данное исследование еще раз подтвердило, что улучшение результатов лечения у больных с предоперационной терапией возможно только при достижении полной морфологической регрессии опухоли.

Впечатляющие результаты получены при применении аримидекса у больных в постменопаузе в адьювантном режиме. В исследование АТАС было включено 9366 больных с операбельным РМЖ. У 84% пациенток опухоли содержали гормональные рецепторы, у 64% размер первичной опухоли составлял ≤2 см и у 61% пациенток не было поражения регионарных лимфатических узлов. В данном исследовании изучали эффективность анастрозола по сравнению с тамоксифеном, а также их комбинаций. Группа комбинированной терапии была закрыта в связи с отсутствием преимуществ в эффективности этой схемы по сравнению с тамоксифеном. Медиана наблюдения составила 68 мес. Лечение аримидексом позволило снизить риск развития рецидива в группе с положительными гормональными рецепторами на 17%, в общей группе — на 13%; 5-летняя безрецидивная выживаемость возросла на 2,5% и продолжает увеличиваться после окончания приема аримидекса. На 6-м году наблюдения она составила 3,5%. Кроме того, отмечено уменьшение риска всех событий на 17% (p=0,005), в том числе развития рецидива — на 26% (p=0,0002), отдаленных метастазов — на 16% (p=0,06) и контралатерального РМЖ — на 53% (p=0,001) [7]. Таким образом, результаты проведенного исследования убедительно указывают на преимущество аримидекса в адьювантном режиме при операбельном РМЖ по сравнению с тамоксифеном. Нет сомнений в

том, что аримидекс должен быть препаратом 1-й линии у больных с положительными гормональными рецепторами в адъювантной терапии.

Значительный прогресс в области молекулярной биологии, идентификации генов, ответственных за развитие опухоли, делает возможным создание лекарственных средств, воздействующих на различные этапы трансформации нормальной клетки в опухолевую. Так, показана высокая эффективность трастузумаба при наиболее агрессивной форме РМЖ, экспрессирующей HER-2/neu.

Проводятся клинические исследования по изучению эффективности ингибиторов ангиогенеза (бевацизумаба), тирозинкиназы (ирессы), фарнезилтрансферазы (зарнестра), металлопротеина (маримаастата), антисенс-олигонуклеотидов и многих других лекарственных средств. За последние годы достигнуты реальные успехи в лечении не только ранних стадий РМЖ, но и метастатических форм. Новые достижения в области биотерапии позволяют индивидуализировать лечение и достичь более впечатляющих результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов В.И., Анцифорова Т.А., Виноградова О.С. и соавт. Клиническая эффективность таксола во второй линии химиотерапии и метастатического рака молочной железы // Фарматека. — 2004. — № 2. — С. 91–96.
2. Летягин В.П. Опухоли молочной железы. Клиника, диагностика, лечение. Прогноз. — М., 2000. — 244 с.
3. Моисеев В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. — СПб., 1997. — С. 145–172.
4. Орел Н.Ф. Возможности использования гемзара (гемцитабина) у больных раком молочной железы // РМЖ. — Онкология. — 2004. — Т. 12. — №2. — С. 665–670.
5. Переводчикова Н.И., Тюляндин С.А. Таксол в терапии больных диссеминированным раком молочной железы // Таксол в клинической практике. — М., 2001. — С. 55–79.
6. Стенина М.Б. Перспективные направления развития лекарственной терапии рака молочной железы // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3. — №2–4. — С. 262–273.
7. ATAC Trialists Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5-years adjuvant treatment for breast cancer // Lancet. — 2005; 365: 60–62.
8. Atmaca A., Al-Batran S., Meerpohl E. et al. PEG-liposomal doxorubicin at 40 mg/m² versus 50 mg/m² every month for patients with metastatic breast cancer. A comparative analysis of two prospective phase II study // Proc ASCO. — 2005; 23 (part I): abstr. 700.
9. Bear H., Anderson I., Smith R. et al. Neoadjuvant Docetaxel prolongs relapse-free survival in early breast cancer // San-Antonio 27-th Annual Breast Cancer Symposium. — 2004, abstr. 26, 29–31.
10. Biganzoni L., Cufer T., Burning P. et al. Dexamethasone/Taxol[®] vs Doxorubicin/Cyclophosphamide as a first line chemotherapy in metastatic breast cancer: phase II study // Proc ASCO. — 2000; 19: abstr. 282.
11. Blamey R., Jonat W., Kaufmann M. et al. Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer // Eur. J. Cancer. — 1992; 28: 810–814.
12. Bonnetene V., Dieras Y., Tubiana-Hulin M. et al. Epirubicin/docetaxel vs 5FU/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) combinations as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Breast cancer // Res. Treat 2001, 209–215.
13. Bormetene J., Thrlmann B., Robertson J.F.R. et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study // J. Clin. Oncol. — 2000; 18: 3748–3757.
14. Bria E., Nistico C., Cuppone F. et al. Impact of taxanes in association with anthracyclines in first line chemotherapy for metastatic breast cancer: comprehensive review of 2805 patients in 7 phase III trials // Proc ASCO. — 2004; 23: abstr. 659.
15. Carnichael M. UKCCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide vs epirubicin and Taxol in first line treatment of women with metastatic breast cancer // Proc ASCO. — 2001; 20: abstr. 84.
16. Chan A., Petmzelka M., Untch M. et al. Long term survival of vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer patients // Proc. ASCO. — 2005; 23 (part I); abstr. 587.
17. Conte P., Gennari A., Donati S. et al. Gemcitabine plus taxol (GET) in advanced breast cancer. A phase II study // Breast Cancer Res. Treat. — 2001; 68: 171–179.
18. Extra J., Cognetti D., Mananinchi R. et al. Long-term survival demonstrated with trastuzumab plus docetaxel: 24-month data from a randomized trial (M77001) in HER2-positive metastasis breast cancer // Proc ASCO. — 2005; 23 (part I): abstr. 555.
19. Fossati R., Confalonieri C., Tonni V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systemic review of published randomised trials involving 3151 O women // JCO. — 1998; 16(10): 3439–3460.
20. Garin A., Manikhas A., Biakhov M. et al. A phase II study of pemetrexed plus carboplatin as first-line therapy of patients with locally advanced or metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2005; 23 (part I): abstr. 694.
21. Garle P., Calvo T., Mayrordamo A. et al. Gemcitabine and docetaxel given every other week as first line therapy for metastatic breast cancer: a phase II study conducted within the Breast Cancer Investigation Spanish Group (GEICAM) // Proc ASCO. — 2003; 22: abstr. 201.
22. Gralow V., Elbis G., Williams M. et al. Docetaxel + vinorelbine with concurrent G-CSF support: a phase II study in stage IV breast cancer // Proc ASCO. — 2000; 20: abstr. 410.
23. Henderson I., Beny D., Demetri G. et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer // J. Clin. Oncol. — 2003, 21, 976–983.
24. Kaufman M., Bajetta E., Dirix L. et al. Exemestane improves survival in metastatic breast cancer: results of a phase III Randomized Study // Clin. Breast Cancer. — 2000; 1 (Suppl. 1): 15–18.
25. Lorming P. et al. Activity of Exemestane (Aromasin) in breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: phase II trial // J. Clin. Oncol. — 2000; 18: 2234–2244.
26. Luck H., Thomassen C., Untch M. et al. Multicenter phase III study in first line treatment of advanced metastatic breast cancer. Epirubicin/Paclitaxel vs Epirubicin/Cyclophosphamide: a study of AGO Breast Cancer Group // Proc. ASCO. — 2000; 20: abstr. 280.
27. Mackey V., Paterson A., Dirix L. et al. Final results the phase III randomized trial comparing docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide to FAC as first line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer // Proc ASCO. — 2002; 21: abstr. 137.
28. Mamounas E., Bryant J., Lembersky B. et al. Paclitaxel following doxorubicin cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28 // Proc. ASCO. — Clin. Oncol. — 2003; 22, 4, abstr. 12.

29. Milla-Santos A. Phase III trial of anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer // Eur. J. Cancer. — 2001; 37(Suppl. 5) 4:abstr. 11.
30. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun J. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group // J. Clin. Oncol. — 2000; 19:2596–2606.
31. Murad A., Guimaraes R., Arago B. et al. Gemcitabine and Paclitaxel as salvage therapy in metastatic breast cancer // JCO. — 2001; 24:264–269.
32. Nabholz J., Buzdar A., Pollack M. et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal woman: results of a North American Multicenter Randomized Trial // J. Clin. Oncol. — 2000; 18:3758–3776.
33. Nabholz J., Falkson G., Campos D. et al. Doxorubicin and docetaxel is superior to standard doxorubicin and cyclophosphamide as a first line chemotherapy for metastatic breast cancer: a randomized phase III trial // 22 Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. — 1999; abstr. 330.
34. Nabholz J., Paterson A., Dirix L. et al. A phase III randomized trial comparing docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) to FAC as first line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2001; 20: abstr. 83.
35. Norton L., Slamon D., Leyland-Jones B. et al. Overall survival advantage to herceptin in HER-2-overexpressing (HER-2+) metastatic breast cancer // Proc ASCO. — 1999; 18: abstr. 483.
36. Paridaens R., Dirix L., Beex J. et al. Exemestane (Aromasin) is active and well tolerated as first line hormonal therapy of metastatic breast cancer phase II trial // Proc ASCO. — 2000; 19: abstr. 316.
37. Paridaens R., Therasse L., Dirix L. et al. First line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients. A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group // Proc. ASCO. — 2004; 23: abstr. 515.
38. Peacock N., Bearden F., Schell M. et al. Phase II trials of gemcitabine plus trastuzumab in minimally pretreated HER2 overexpressing metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2005; 23(part 1):abstr. 704.
39. Reddy Y., Banker C., Lim D. et al. Response Rates similar for paclitaxel plus trastuzumab VS docetaxel plus trastuzumab in patients with metastatic breast cancer in community Setting // 21st S-Antonio Breast Cancer Symposium. — 2004; abstr. 3050, 47–49.
40. Schaller G., Bangemann J., Weber A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in German multicenter phase II study of pre-treated metastatic breast cancer // Proc. ASCO. — 2005; 23 (part 1): abstr. 717.
41. Seidman A. Gemcitabine in breast cancer // Oncology. — 2001; 15(2)(Suppl. 3) :7–47.
42. Zelinski C., Beslija Z., Mrcic-Krm-potic V. et al. Gemcitabine/epirubicin/paclitaxel (GET) as first line treatment in metastatic breast cancer: Demographics of randomized multicenter phase III trial of the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) // Proc ASCO. — 2003; 22: abstr. 26.

ОПЫТ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Волченко, В.П. Летагин, Е.М. Погодина, А.Д. Зикиряходжаев, Г.В. Мартынова
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

EXPERIENCE WITH ORGAN-PRESERVING TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

A.A. Volchenko, V.P. Letyagin, Ye.M. Pogodina, A.D. Zikiryakhodzhayev, G.V. Martynova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

The study has shown that organ-preserving surgery used in the complex treatment of locally advanced breast cancer of Stages IIa (T2-3N0-1M0) and IIb (T0-3N1-2M0) has a low (6.9%) rate of postoperative complications and does not worsen the early and long-term results of treatment (5-year total and relapse-free survival was 86.5±2.7 and 68.8±3.4%, respectively; which is to say that organ-preserving surgery used in the complex treatment of locally advanced cancer may be an alternative to radical mastectomy).

Более 100 лет обсуждается концепция радикализма в лечении рака молочной железы (РМЖ). Впервые об этом упоминает W. Halsted при описании в 1891 г. метода удаления молочной железы. Почти одновременно W. Meyer представил (1894 г.) свой опыт использования аналогичной операции. Так возникла классическая операция по Halsted — Meyer. Авторы считали, что РМЖ является локально-регионарным процессом, поэтому радикальное хирургическое вмешательство может способствовать удалению всех опухолевых клеток и излечению больного.

До недавнего времени радикальная мастэктомия по Halsted — Meyer оставалась единственным радикальным методом хирургического лечения больных РМЖ. В последние десятилетия в связи с пересмотром клинико-биологической концепции течения опухолевого процесса [5], со-

гласно которой РМЖ является системным заболеванием даже в начальных стадиях, в ведущих онкологических учреждениях стали применять выгодные в функциональном плане операции.

Еще в 1948 г. D. Patey и W. Dyson предложили свой вариант радикальной операции, предусматривавшей сохранение большой грудной мышцы. Модификация D. Patey постепенно приобрела огромную популярность за счет ее меньшей травматичности и лучших функциональных результатов и стала широко применяться для лечения ранних стадий РМЖ в качестве самостоятельного метода.

Продолжателем тенденции к сокращению объема оперативных вмешательств без нарушения онкологических принципов можно считать J. Madden. В 1973 г. он предложил удалять лимфатические узлы подмышечной и межпекторальной области в едином блоке с молочной железой, со-